



<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/44</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 99/21535</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>6. Mai 1999 (06.05.99)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> <b>PCT/EP98/06454</b>		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> <b>12. Oktober 1998 (12.10.98)</b>			
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 47 261.3 25. Oktober 1997 (25.10.97) DE			
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b>		<b>Veröffentlicht</b>	
<b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KETTELHOIT, Stefan [DE/DE]; Robert-Medenwald-Strasse 5, D-51375 Leverkusen (DE). KANIKANTI, Ranga-Rao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24A, D-51381 Leverkusen (DE). BRENDL, Erich [DE/DE]; Im Wöll 10, D-42657 Solingen (DE). WEISEMANN, Claus [DE/DE]; Fontanestrasse 5, D-51429 Bergisch Gladbach (DE). CHANTRAYNE, Ernst [DE/DE]; Morgengraben 1, D-51061 Köln (DE). EISELE, Michael [DE/DE]; An der Flora 2a, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). BOSCHE, Patrick [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE).		<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).			
<b>(54) Title:</b> OSMOTIC MEDICAMENT RELEASING SYSTEM			
<b>(54) Bezeichnung:</b> OSMOTISCHES ARZNEIMITTEL FREISETZUNGSSYSTEM			
<b>(57) Abstract</b>			
<p>The invention relates to an osmotic medicament releasing system which is to be administered orally, said system being comprised of a membrane and a dihydropyridine core, and to a method for the production of said releasing system. In addition, the invention relates to an osmotic medicament releasing system for use as medicaments for humans and animals and to the application of said osmotic medicament releasing system in order to produce a medicament to treat and/or prevent diseases in humans and animals.</p>			
<b>(57) Zusammenfassung</b>			
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem, das aus einer Hülle und einem dihydropyridinhaltigen Kern besteht, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Die Erfindung betrifft weiter ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem zur Anwendung als Arzneimittel bei Menschen oder Tieren sowie die Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.</p>			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

**Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein oral zu verabreichendes osmotisches Arznei-  
5 mittelfreisetzungssystem, das aus einer Hülle und einem wirkstoffhaltigen Kern be-  
steht, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Die Erfindung betrifft weiter ein  
osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem zur Anwendung als Arzneimittel bei  
Menschen oder Tieren sowie die Verwendung des osmotischen Arzneimittelfrei-  
setzungssystems zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder  
10 Prävention von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.

Osmotische Arzneimittelfreisetzungssysteme sind grundsätzlich im Stand der Technik  
bekannt. Dabei wird im allgemeinen ein osmotischer Druck als Energiequelle ausge-  
nutzt, einen Arzneimittelwirkstoff mit kontrollierter Geschwindigkeit an das umgeben-  
15 de Medium abzugeben. Daher nennt man solche Systeme auch osmotische Pumpen.  
Eine weitgehend vollständige Übersicht über die osmotischen Arzneimittelfrei-  
setzungssysteme findet sich in Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21. Danach  
unterscheidet man prinzipiell zwischen Mehrkammersystemen und Einkammer-  
systemen. Das Einkammersystem besteht in seiner einfachsten Form aus einer kon-  
20 ventionellen Tablette, die aus der Hülle einer semipermeablen Membran mit einer  
Austrittsöffnung und einem Kern, in der der Wirkstoff in fester Form vorliegt, besteht.  
Nach der oralen Verabreichung dringt Wasser durch die semipermeable Membran in  
den Kern ein, der Wirkstoff löst sich auf und wird durch eine Austrittsöffnung  
abgegeben (US-Patent No. 3.845.770). Dieses Prinzip eignet sich jedoch nur für sehr  
25 gut wasserlösliche Wirkstoffe, da nur diese einen ausreichend hohen osmotischen  
Druck erzeugen können. Speziell für schwerlösliche Wirkstoffe wurden daher soge-  
nannte Doppelkammersysteme („Push-Pull“-Systeme) entwickelt (US-Patent Nr.  
4.111.202, Europäische Patentanmeldung Nr. 52 917). Die Herstellung solcher Zwei-  
kammersysteme ist jedoch technisch sehr aufwendig. Das Einkammersystem besitzt  
30 daher einen prinzipiellen Vorteil gegenüber den Mehrkammersystemen. Um die Vor-  
teile des Einkammersystems bei schwerlöslichen Arzneimitteln dennoch zu nutzen,  
wurden zur Erzielung ausreichend hoher osmotischer Drücke im Innern der Tablette

Einkammersysteme vorgeschlagen, deren Kern aus dem Wirkstoff und bestimmten polymeren Quellmitteln besteht, die beim Hinzutreten von Wasser durch die äußere semipermeable Membran aufquellen und zusammen mit dem darin teilweise suspendierten Wirkstoff aus der Öffnung freigesetzt werden. Der Auswahl bestimmter polymerer Quellmittel kommt bei diesem System eine entscheidende Bedeutung zu, da wie in der EP-A-0 277 092 bereits beschrieben, bestimmte Quellmittel wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenoxid oder Polymethacrylat einen so hohen Quelldruck erzeugen, daß es nach kurzer Zeit zu einer vollständigen Aufsprengung der semipermeablen Hüllmembran kommt und der Wirkstoff in kurzer Zeit freigesetzt wird, anstatt, wie gewünscht, verzögert bzw. kontrolliert freigesetzt zu werden. Die EP-A-0 277 092 trifft zur Lösung dieses Problems daher eine bestimmte Auswahl hydrophiler polymerer Quellmittel, nämlich eine Mischung aus einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer und einem Ethylenoxidhomopolymer.

Die WO 96/40080 beansprucht in generischer Form osmotische Einkammersysteme, die einen Kern aus einem pharmazeutischen Wirkstoff, einem wasserlöslichen osmotischen Mittel und einem wasserquellbaren Polymer umfassen. Wie jedoch bereits in der EP-A-0 277 092 dargelegt wird, sind nicht alle polymeren hydrophilen Quellmittel für diese Einkammersysteme geeignet, und eine sorgfältige Auswahl muß getroffen werden, um die gewünschte kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Einkammersystem zu gewährleisten. In den konkreten Ausführungsformen der WO 96/40080 werden als wasserquellbare Polymere u.a. Polyethylenoxid und Cellulose bzw. deren Derivate verwendet.

Ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem mit kontrollierter, d.h. im allgemeinen mit verzögerter Freisetzung, das aus einem Einkammersystem besteht, sollte grundsätzlich eine möglichst vollständige Freisetzung des Wirkstoffes ermöglichen, ohne daß es während der Freisetzung zu einem Aufreißen der Austrittsöffnung und somit zu unkontrollierter Wirkstofffreisetzung kommt. Bei den Einkammersystemen besteht jedoch häufig das Problem, daß ein nicht unerheblicher Anteil des Wirkstoffs in der Tablette verbleibt, da der im Innern der Tablette erzeugte osmotische Druck nicht ausreicht, den Wirkstoff vollständig freizusetzen. So besitzen die oben beschriebenen

Systeme den Nachteil, daß sie den Wirkstoff nicht vollständig aus der Hüllmembran durch die Austrittsöffnung abgeben, so daß ein relativ hoher Anteil des Wirkstoffs nicht absorbiert wird und ungenutzt ausgeschieden wird. Wird jedoch auf der anderen Seite ein wasserquellbares Polymer verwendet, das einen sehr hohen osmotischen Druck erzeugt, kann dies zum Aufreißen oder gar zur vollständigen Sprengung der Tablette führen, so daß eine verzögerte, kontrollierte Freisetzung nicht erreicht wird.

Häufig weisen die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme des Stands der Technik auch das Problem auf, daß die unbeschichteten Tablettenkerne eine ungenügende mechanische Festigkeit aufweisen, was die nachfolgende Lackierung erschwert.

Grundsätzlich sollte ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem leicht herstellbar sein, aus preiswerten und pharmakologisch gut verträglichen Stoffen zusammengesetzt sein und es ermöglichen, ein günstiges Freisetzungsprofil des Wirkstoffs zu erreichen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Kombination zweier bestimmter hydrophiler wasserquellbarer Polymere in bestimmten Gewichtsanteilen als Kernbestandteile besonders geeignet ist, die oben beschriebenen gewünschten Eigenschaften eines osmotischen Einkammer-Arzneimittelfreisetzungssystems, das einen pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere ein Dihydropyridin umfaßt, zu erreichen. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung fanden, daß die Kombination aus dem Heteropolysaccharid Xanthan und einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere in bestimmten Gewichtsmengen zu einer weitgehend vollständigen Freisetzung eines Wirkstoffes aus der Hülle führt, ohne daß es dabei zu einem Aufreißen der Öffnung und unkontrollierter Wirkstofffreisetzung kommt.

Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, daß das Xanthan in Kombination mit dem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer insbesondere deshalb sehr günstige Freisetzungseigenschaften bewirkt, da es strukturviskose Lösungen bildet, deren Viskosität beim Fließen unter dem Einfluß zunehmender Schubspannung

abnimmt. Dies erlaubt offenbar eine besonders gleichförmige Freisetzung des Wirkstoffes aus der Austrittsöffnung, ohne daß es zum Einreißen der Membran kommt, und dabei wird der Wirkstoff über einen relativ langen Zeitraum gleichförmig und weitgehend vollständig freigesetzt.

5

Xanthan als wasserquellbares Polymer besitzt darüberhinaus gegenüber den in der EP-A-0 277 092 und der WO 96/40080 verwendeten Polyethylenoxiden den Vorteil der leichteren Handhabbarkeit, da es nicht den sogenannten TOMS-Effekt (Herabsetzung des Reibungswiderstands) aufweist. Ein weiterer Vorteil der Verwendung des 10 Xanthans gegenüber der Verwendung von Polyethylenoxiden als wasserquellbare Polymere besteht darin, daß Polyethylenoxide in der Regel nur mit organischen Lösungsmitteln feucht granuliert werden (s. z.B. Beispiele der EP-A-0 277 092), so daß die Herstellung unter Explosionsschutz erfolgen muß, oder es wird trocken tablettiert (WO 96/40080), so daß die bekannten Nachteile der Trockentablettierung, 15 wie schlechte Fließfähigkeit der Mischung der Kernbestandteile, Staubentwicklung sowie eine geringere Härte des Tablettenkerns auftreten.

Die vorliegende Erfindung überkommt die oben beschriebenen Probleme des Stands der Technik mit der Bereitstellung eines osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem, 20 daß besteht aus:

- einer Hülle aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material, die mindestens eine Öffnung aufweist, und
- 25 einem Kern, enthaltend
  - 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
  - 30 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydro-

philien quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100 % aufaddiert.

5

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems besteht aus einem wasser-durchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material. Solche Hüllmaterialien sind im Prinzip bekannt und beispielsweise beschrieben in der EP-A-0 277 092. Zur Herstellung der Hülle eignen sich z.B. die literaturbekannten polymeren Stoffe, die im Gastrointestinaltrakt nicht metabolisiert werden, d.h. unverändert ausgeschieden werden (s. US-Patente Nr. 3.916.899 und Nr. 3.977.404). Beispielsweise können acylierte Cellulosederivate (Celluloseester), die durch Acetylgruppen ein- bis dreifach oder durch Acetylgruppen ein- bis zweifach und einen weiteren von Acetyl verschiedenen Acylrest substituiert sind, verwendet werden, z.B. 10 Celluloseacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetatethylcarbamat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatmethylcarbamat, Celluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatdimethylaminoacetat, Celluloseacetatethylcarbonat, Celluloseacetat-chloracetat, Celluloseacetatethyloxalat, Celluloseacetat-methylsulfonat, Cellulose-acetatbutylsulfonat, 15 Celluseacetatpropionat, Celluloseacetatdiethylaminoacetat, Celluloseacetatoctat, Celluloseacetatlaurat, Celluloseacetat-p-toluolsulfonat, Celluloseacetatbutyrat und andere Celluloseacetatderivate sowie Agaracetat und Amyloseacetat. Als semipermeables Membranmaterial eignen sich auch Ethylcellulose und polymere Epoxide, 20 Copolymere aus Alkylenoxid und Alkylglycidylethern, Polyglykole und Polymilchsäurederivate und weitere Derivate davon. Ferner können auch Mischungen von an sich wasserunlöslichen Acrylaten (z.B. ein Copolymerisat von Acrylsäureethylester 25 und Methacrylsäuremethylester) verwendet werden. Auf die Hülle kann bei Bedarf ein Lichtschutzlack aufgebracht werden. Geeignete Materialien für den Lichtschutzlack sind z.B. Polymere, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie z.B. Polyethylenglykol und Pigmenten wie z.B. Titandioxid oder Eisenoxide.

Die Mengen und die verwendeten Bestandteile für die Herstellung der Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems beeinflussen in bekannter Weise die Eintrittsgeschwindigkeit der gastrointestinalen Flüssigkeit. Grundsätzlich nimmt die Eintrittsgeschwindigkeit der gastrointestinalen Flüssigkeit mit zunehmender Lackmenge ab.

5

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung weist mindestens eine Öffnung bzw. Passage auf, durch die der Wirkstoff zusammen mit den weiteren Kernbestandteilen allmählich austritt. Die Öffnung wird durch Laserbohren, mechanisches Bohren oder z.B. Stanzen in die Hülle eingebracht. Es können ein oder mehrere Öffnungen in der Hülle vorhanden sein. Die Größe der Öffnung beträgt bevorzugt 0,2 bis 1,6 mm, besonders bevorzugt 0,4 bis 1,2 mm. Die Beschaffenheit und die Herstellverfahren der Öffnung sind an sich bekannt und beispielsweise beschrieben in den US-Patenten Nr. 4063064, 4088864 und 3916899 sowie in der EP-B-0277092.

10

15

Der Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung enthält, bzw. besteht im wesentlichen aus den folgenden Bestandteilen:

20

- 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
- 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

25

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

30

Bevorzugt besteht der Kern aus:

- 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
- 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

5

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

10

Weitere auf dem Gebiet der osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme übliche Bestandteile können enthalten sein, solange ihre Anwesenheit, die Lösung der eingangs beschriebenen Aufgabenstellung nicht beeinträchtigt.

15

Bei den im Kern befindlichen pharmazeutischen Wirkstoffen handelt es sich vorzugsweise um schwerlösliche Wirkstoffe mit einer maximalen Löslichkeit von  $\leq 1$  g in 1000 g Wasser, vor allem um solche, die auch noch im Dickdarm resorbiert werden, insbesondere um einen Wirkstoff der an sich bekannten Klasse der Dihydropyridine, wie sie zum Beispiel in der EP-A-0071819 beschrieben sind, z.B. Nifedipin und Nisoldipin. Sie wirken als Calciumantagonisten. Diese werden sowohl als Herzkreislaufmittel in der Indikation Bluthochdruck als auch in der Behandlung und Prävention ischämischer Gehirnerkrankungen eingesetzt.

20

25 Besonders bevorzugt wird Nifedipin verwendet.

30

Der Wirkstoff liegt im Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung in einer Menge von 15 bis 35 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 19 bis 23 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Kernbestandteile vor.

Das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem enthält als einen der wesentlichen Bestandteil des Kerns das hydrophile wasserquellbare Polymer Xanthan. Dabei handelt es sich um ein anionisches Heteropolysaccharid, das im Handel beispielsweise unter der Bezeichnung Rhodigel® (hergestellt durch Meyhall) erhältlich ist.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform weist das Xanthan eine Partikelgröße von weniger als 800 µm auf. Eine Partikelgröße von mehr als 800 µm führt in einigen Fällen zu einem verschlechterten Freisetzungsverhalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt die Partikelgröße des Xanthans weniger als 500 µm.

10

Das Xanthan liegt in einer Menge 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 40 Gew.-% besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Kernbestandteile vor.

15

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil des Kerns des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung ist das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer. Dieses Copolymer ist an sich bekannt und kann mit beliebigen Mischungsverhältnissen der Monomere hergestellt werden. Das bevorzugt verwendete kommerziell erhältliche Kollidon® VA64 (hergestellt durch BASF) ist z.B. ein 60:40- Copolymerisat. Es weist im allgemeinen einen Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts Mw, bestimmt durch Lichtstreuungsmessungen, von etwa 45.000 bis etwa 70.000 auf. Die Menge des Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers im Kern des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung beträgt 10 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile. Daraus ergibt sich ein bevorzugtes Gewichtsverhältnis von Xanthan zum Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer von 5 : 1 bis 2 : 3.

20

25

Bevorzugt enthält das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung lediglich Xanthan und das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere als Kernbestandteile.

30

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz und/oder mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoff.

5 Dabei ist ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem bevorzugt, dessen Kern enthält:

- 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
- 10 - 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 10 bis 30 Gew.-% einer osmotisch aktiven Substanz,
- 8 bis 20 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffes,

15 wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

Obwohl es bevorzugt ist, daß das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung lediglich Xanthan und das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer als wasserquellbare Polymere als Kernbestandteile enthält, können bei Bedarf 20 weitere zusätzliche hydrophile quellbare Polymere im Kern enthalten sein, die z.B. ausgewählt werden aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäuren bzw. deren Salze.

25 Die gegebenenfalls im Kern vorhandenen weiteren hydrophilen quellbaren Polymere liegen im Arzneimittelfreisetzungssystem der vorliegenden Erfindung in einer Menge vor, bei der die Lösung der eingangs beschriebenen Aufgabenstellung nicht beeinträchtigt ist.

30 Diese hydrophilen wasserquellbaren Polymere, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, umfassen jedoch kein Polyethylenoxid (Polyethylenglykol), d.h. der Kern der Arzneimittelfreizusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist frei von Polyethylenoxidzusätzen.

Die wahlweise im Kern des Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung enthaltenen osmotisch aktiven Zusätze sind im Prinzip nicht beschränkt, und alle wasserlöslichen Stoffe, deren Verwendung in der Pharmazie unbedenklich ist, wie z.B. die in Pharmakopöen oder in „Hager“ und „Remington Pharmaceutical Science“ erwähnten wasserlöslichen Hilfsstoffe können verwendet werden. Insbesondere können wasserlösliche Salze von anorganischen oder organischen Säuren oder nicht-ionische organische Stoffe mit großer Wasserlöslichkeit wie z.B. Kohlehydrate, insbesondere Zucker, oder Aminosäuren verwendet werden. Zum Beispiel können die 5 osmotisch aktiven Zusätze ausgewählt werden aus anorganischen Salzen wie Chloriden, Sulfaten, Carbonaten und Bicarbonaten von Alkali- oder Erdalkalimetallen, wie Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium sowie Phosphate, Hydrogen- oder Dihydrogenphosphate, Acetate, Succinate, Benzoate, Citrate oder Ascorbate 10 davon. Des weiteren können Pentosen, wie Arabinose, Ribose oder Xylose, Hexosen, wie Glucose, Fructose, Galactose oder Mannose, Disaccharide wie Sucrose, Maltose 15 oder Lactose oder Trisaccharide wie Raffinose verwendet werden. Zu den wasserlöslichen Aminosäuren zählen Glycin, Leucin, Alanin oder Methionin. Besonders bevorzugt wird Natriumchlorid verwendet. Diese osmotisch aktiven Zusätze sind bevorzugt in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der kernbildenden Bestandteile enthalten. 20

Desweiteren kann der Kern des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe enthalten, die ausgewählt werden aus: Pufferstoffen, wie z.B. Natriumbicarbonat, 25 Sprengmitteln, wie z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Gleitmitteln, wie z.B. Magnesiumstearat, Tablettierhilfsmitteln, Schutzkolloiden, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 10-25 beschrieben, Weichmachern, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 29-32 beschrieben, Tensiden, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 33-44 beschrieben, Trägermaterialien, wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 5, Z. 45-47 beschrieben. 30

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfaßt der Kern:

- 19 bis 23 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 5 - 28 bis 32 Gew.-% Xanthan
- 15 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 15 bis 20 Gew.-% Natriumchlorid
- 5 bis 7 Gew.-% Natriumbicarbonat
- 6 bis 9 Gew.-% Natriumcarboxymethylstärke
- 10 - <1 Gew.-% Magnesiumstearat

wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

15 Das osmotische Arzneimittelfreisetzungssystems der vorliegenden Erfindung kann in verschiedenen Formen wie z.B. in der EP-B-0277092, S. 6, Z. 7-14 beschrieben vorliegen. Bevorzugt liegt es in Tablettenform vor.

20 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems, bei dem die Bestandteile des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls feucht oder trocken granuliert werden, tablettiert werden und der so entstandene Kern mit der Hülle beschichtet wird. Die Feuchtgranulation bewirkt häufig eine bessere Benetzbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser 25 durchdringt, was vielfach zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt, so daß die Feuchtgranulation bevorzugt ist.

30 Das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem wird zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen von Menschen und Tieren, wie z.B. bei Kreislauferkrankungen, Infektionen, Entzündungen, Schmerzzuständen, Asthma, Cancer, Malaria, Thrombosen, Diabetes, Herzrhythmusstörungen, Hypoglycaemien, Mycosen, Depressionen, Störungen des Salz- und Flüssigkeitshaushaltes, Stoff-

- 12 -

wechselstörungen wie z.B. Störungen des Fettstoffwechsels, koronaren Herzerkrankungen, Bluthochdruck, cerebralen Leistungsstörungen und zur Therapie neurologischer Defizite insbesondere nach Subarachnoidalblutung verwendet. Besonders bevorzugt werden die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme der vorliegenden 5 Erfindung zur Behandlung von Bluthochdruck und koronaren Herzerkrankungen verwendet.

- 13 -

**Beispiel 1 und 2** (Tabletten mit trocken granulierten Bestandteilen)**Zusammensetzung**5      Kern

	1	2
Nifedipin	36,00 mg	36,00 mg
Xanthan (Rhodigel <sup>®</sup> , Handelsprodukt, Meyhall)	50,96 mg	50,96 mg
Copolyvidon (Kollidon <sup>®</sup> VA64, Handelsprodukt, BASF, 29,45 mg	29,45 mg	
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)		
Natriumchlorid	28,71 mg	28,71 mg
Natriumbicarbonat	10,15 mg	10,15 mg
Natriumcarboxymethylstärke	12,74 mg	12,74 mg
Aerosil	0,85 mg	0,85 mg
Mg-stearat	0,68 mg	0,68 mg

Hülle (osmotische Membran)

Celluloseacetat	8,45 mg	11,40 mg
Polyethylenglykol 3350	0,45 mg	0,60 mg
Tbl.-gewicht ca.	178,5 mg	181,6 mg
Tbl-format	6r9	6r9

Herstellungsverfahren

Nifedipin, Kollidon® VA64 (70 Gew.% der o.a. Menge), Rhodigel® Natriumchlorid und Natriumbicarbonat wurden gemischt und anschließend trocken granuliert. Das Granulat wurde mit Natriumcarboxymethylstärke, dem anteiligen Rest von Kollidon® VA64, 5 Aerosil und Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die Tablettekerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die entstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 6 mm.

10

Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800 µm im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

**Beispiel 3 und 4** (Tabletten mit feucht granulierten Bestandteilen)**Zusammensetzung**5    **Kern**

	3	4
Nifedipin	36,00 mg	36,00 mg
Xanthan (Rhodigel®, Handelsprodukt, Meyhall)	50,96 mg	50,96 mg
Copolyvidon (Kollidon® VA64, Handelsprodukt, BASF, 29,45 mg Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)	29,45 mg	
Natriumchlorid	28,71 mg	28,71 mg
Natriumbicarbonat	10,15 mg	10,15 mg
Natriumcarboxymethylstärke	12,74 mg	12,74 mg
Aerosil	0,90 mg	0,90 mg
Mg-stearat	0,50 mg	0,50 mg

**Hülle (osmotische Membran)**

Celluloseacetat	7,50 mg	9,40 mg
Polyethylenglykol 3350	0,40 mg	0,50 mg
Tbl.-gewicht ca.	177 mg	179 mg
Tbl-format	6r9	7r10

**Herstellungsverfahren**

Rhodigel®, Natriumchlorid, Natriumbicarbonat und Natriumcarboxymethylstärke wurden gemischt und anschließend mit einer Suspension von Nifedipin und Kollidon® VA64 in Wasser feucht granuliert. Das Granulat wurde mit Aerosil und Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die entstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 6 mm bzw. 7 mm.

10 Anschließend wurden zwei Öffnungen von je ca. 600 $\mu$ m im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

- 17 -

**Vergleichsbeispiel 1** (entsprechend Beispiel 3 der EP-A-0277092):

Zusammensetzung

5      Kern

Nifedipin	50,00 mg
Polyox coagulant	20,00 mg
Copolyvidon (Kollidon <sup>®</sup> VA64, Handelsprodukt, BASF, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer)	18,00 mg
Natriumchlorid	20,00 mg
Mg-stearat	2,00 mg

Hülle (osmotische Membran)

Celluloseacetat	11,20 mg
Polyethylenglykol 4000	1,50 mg
Tbl.-gewicht ca.	122,7 mg
Tbl-format	7r10

### Herstellungsverfahren

Nifedipin, Polyox coagulant, Kollidon® VA64, Natriumchlorid und Magnesiumstearat wurden gemischt. Die Mischung wurde anschließend jedoch zur Vermeidung der Verwendung organischer Lösungsmittel ohne vorherige Granulation direkt tablettiert. Die 5 Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Es wurde dabei Celluloseacetat Typ 398-10 anstatt Celluloseacetat Typ 320S eingesetzt, um die Verwendung von chlorierten Kohlenwasserstoffen zu vermeiden. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die entstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 7 mm.

10

Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800 µm im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht.

Vergleichsbeispiel 2 (entsprechend Beispiel 1 der WO-96/40080):

## Zusammensetzung

5 Kern

Nifedipin	33,00 mg
Polyox WSR 303	27,50 mg
Polyox WSR N80	55,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	82,50 mg
Lactose	74,25 mg
Mg-stearat	2,75 mg

Hülle (osmotische Membran)

Celluloseacetat	12,48 mg
Polyethylenglykol 400	0,78 mg
Saccharose micr.	1,56 mg
Triacetin	0,78 mg
Tbl.-gewicht ca.	291 mg
Tbl-format	9r15

### Herstellungsverfahren

Nifedipin, Polyox WSR 303, Polyox WSR N80, Natriumcarboxymethylstärke, Lactose und Magnesiumstearat wurden gemischt. Die Mischung wurde anschließend tablettiert. Die entstandenen Tablettenkerne waren sehr weich und ließen sich nur schlecht weiterverarbeiten. Die Tablettenkerne wurden mit einem die Bestandteile der osmotischen Membran enthaltenden organischen Lack beschichtet. Die beschichteten Tabletten wurden anschließend getrocknet. Die entstandenen Tabletten besaßen einen Durchmesser von 9 mm. Anschließend wurde eine Öffnung von ca. 800 µm im Durchmesser bei jeder Tablette mit einem Handbohrer angebracht. Die in Figur 1 der WO-96/40080 gezeigten Freisetzungsmengen des Beispiels 1 der WO-96/40080 wurden unter den unten angegebenen Testbedingungen nicht gefunden.

Die in den Beispielen und Vergleichsbeispielen hergestellten osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme wurden auf ihr Freisetzungsverhalten in der „Apparatur 2“ der USP XXIII (The United States Pharmacopeia USP XXIII 1995, Seite 1791 bis 1792) gemäß der Rührflügelmethode untersucht. Dazu wurde die Wirkstofffreisetzung in einer gängigen Freisetzungssapparatur der Firma ERWEKA bestimmt. Die Tabletten wurden in Puffer pH=6,8 (10%ig) nach Deutschem Arzneibuch 9. Ausgabe mit Tensidzusatz bei 37°C und 100 Upm inkubiert. Innerhalb von 24 Stunden setzten die Tabletten den Wirkstoff gemäß Tabelle frei. Die Freisetzungsmengen in der Tabelle sind als prozentualer Anteil der freigesetzten Wirkstoffmenge, bezogen auf die gesamte ursprüngliche Wirkstoffmenge im Kern angegeben.

Freisetzung	Beispiel	Beispiel	Beispiel	Beispiel	Vergleichs-	Vergleichs-
	1	2	3	4	beispiel 1	beispiel 2
240 min.	12,5%	10%	32,5%	30,8%	5%	13,6%
480 min.	41,7%	30%	67,5%	64,5%	22%	33,6%
720 min.	57,5%	53,3%	76,7%	75,8%	37%	48,2%
960 min.	65%	60,8%	81,7%	80,8%	45%	54,5%
1440 min.	70%	71,7%	87,5%	86,7%	51%	62,7%

Tabelle Freisetzung von Wirkstoff aus Tabletten gemäß Beispiel 1-4 und aus Tabletten der Vergleichsbeispiele 1-2

5

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem den Wirkstoff im relevanten Zeitintervall - je nach angestrebter Freisetzungsraten - nahezu vollständig freisetzt, wohingegen die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme aus dem Stand der Technik den Wirkstoff am Ende der Freisetzung nur unvollständig freisetzen. Dabei ist davon auszugehen, daß nach einem Zeitraum von 24 Stunden eine Freisetzung an absorptionsrelevanten Stellen des Gastrointestinaltrakts nicht mehr stattfindet und die osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme das Plateau ihrer Freisetzung erreicht haben. Die erfindungsgemäßen Beispiele 1 und 2 einerseits und 3 und 4 andererseits verdeutlichen den Einfluß der Feuchtgranulation im Unterschied zur Trockengranulation. Wie oben dargelegt, bewirkt die Feuchtgranulation häufig eine bessere Benetzungbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser durchdringt, was zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt. Die Feuchtgranulation ist daher bevorzugt. Der Einsatz der Feuchtgranulation wird durch die Verwendung der speziellen wasserquellbaren Polymere in dem erfindungsgemäßen osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystem, welche im Gegensatz zu den im Stand der Technik verwendeten Polyethylenoxiden keiner organischen Lösungsmittel bedürfen, praktisch erst ermöglicht. Der Vergleich zwischen den erfindungsgemäßen Beispielen 1 und 2 bzw. 3 und 4 zeigt, daß eine höhere Hüllackauftragsmenge am Anfang der Freisetzung zu einer gewissen Verzögerung (Lag-Zeit) führt, und die Freisetzungsraten aufgrund der

geringeren Eintrittsgeschwindigkeit der Gastrointestinalflüssigkeit verlangsamt wird. Über einen längeren Zeitraum werden jedoch weitgehend unabhängig von der Lackauftragsmenge etwa gleich hohe Freisetzungsmengen in den erfindungsgemäßen Beispielen erzielt.

5

Der Vergleich zwischen Beispiel 2 der Erfindung und Vergleichsbeispiel 1 zeigt, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem bei etwa gleicher Lackauftragsmenge und Lackzusammensetzung sowie vergleichbarem Herstellungsverfahren (Trockengranulation bzw. Direkttablettierung) eine deutlich höhere Endfreisetzung 10 bei annähernd gleichen Anfangsfreisetzungsraten aufweist. Dies bedeutet, daß das erfindungsgemäße osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem auch zu einem späteren Zeitpunkt noch mit einer relativ hohen Freisetzungsrate den Wirkstoff freisetzt, wenn die Freisetzung des Wirkstoffs des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems des Vergleichsbeispiels praktisch bereits zum Erliegen gekommen ist. Das bedeutet, daß ein großer 15 Anteil des Wirkstoffs des Vergleichsbeispiels in der Tablette verbleibt und somit ungenutzt ausgeschieden wird. Auch bei Vergleichsbeispiel 2 wird eine niedrige Freisetzungsrate in einem späteren Zeitpunkt der Freisetzung beobachtet.

10

15

**Patentansprüche**

1. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem, bestehend aus
  - 5 - einer Hülle aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material, die mindestens eine Öffnung aufweist, und
  - 10 - einem Kern, enthaltend
    - 15 bis 35 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
    - 20 bis 50 Gew.-% Xanthan
    - 10 bis 30 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 15 wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.
- 20 2. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 1, das einen Kern umfaßt, der enthält:
  - 25 - 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
  - 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 30 wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 Gew.-% durch mindestens einen Bestandteil gebildet wird, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus weiteren hydrophilen quellbaren Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und

pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen besteht, die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

5        3. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz enthält.

10      4. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern mindestens einen osmotisch aktiven Zusatz sowie mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoff enthält.

15      5. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, das einen Kern umfaßt, der enthält:

- 20 bis 30 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- 25 bis 40 Gew.-% Xanthan
- 10 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- 20      -        10 bis 30 Gew.-% einer osmotisch aktiven Substanz,
- 8 bis 20 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffes,

25      wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

6. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein schwerlöslicher Wirkstoff ist.

7. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein schwerlöslicher Wirkstoff ist, der auch noch im Dickdarm resorbiert wird.
- 5 8. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Dihydropyridin ist.
9. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nifedipin ist.
- 10 10. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der osmotisch aktive Zusatz Natriumchlorid ist.
- 15 11. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoff ausgewählt wird aus pharmazeutisch annehmbaren Pufferstoffen, pharmazeutisch annehmbaren Gleitmitteln, pharmazeutisch annehmbaren Sprengmitteln sowie pharmazeutisch annehmbaren Tablettierhilfsmitteln.
- 20 12. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Pufferstoff Natriumbicarbonat, das pharmazeutisch annehmbare Gleitmittel Magnesiumstearat ist, das pharmazeutisch annehmbare Sprengmittel Natriumcarboxymethylstärke, und ein pharmazeutisch annehmbares Tablettierhilfsmittel.
- 25 13. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 12, das einen Kern umfaßt, der enthält:
  - 30 - 19 bis 23 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
  - 28 bis 32 Gew.-% Xanthan
  - 15 bis 20 Gew.-% eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

- 26 -

- 15 bis 20 Gew.-% Natriumchlorid
- 5 bis 7 Gew.-% Natriumbicarbonat
- 6 bis 9 Gew.-% Natriumcarboxymethylstärke
- <1 Gew.-% Magnesiumstearat

5

wobei die Gew.-%-Angaben auf das Gesamtgewicht der Kernbestandteile bezogen sind und die Summe der Kernbestandteile zu 100% aufaddiert.

14. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche  
10 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es in Tablettenform vorliegt.

15. Verfahren zur Herstellung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems  
nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Bestandteile des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls trocken  
15 oder feucht granuliert werden, tablettiert werden und der so entstandene Kern  
mit der Hülle beschichtet wird.

16. Osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem nach irgendeinem der Ansprüche  
1 bis 14 zur Verwendung als Arzneimittel bei Menschen oder Tieren.

20

17. Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bluthochdruck, koronaren Herzerkrankungen, cerebralen Leistungsstörungen und zur Therapie neurologischer Defizite nach Subarachnoidalblutung.  
25

18. Verwendung des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems nach Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bluthochdruck und koronaren Herzerkrankungen.

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/06454

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 277 092 A (CIBA GEIGY AG) 3 August 1988 cited in the application see page 1, line 61 – page 2, line 6 see page 3, line 34-38 see page 3, line 64 – page 4, line 18 see page 4, line 38-42 see example 4 see claims 1,4  --- EP 0 740 934 A (BAYER AG) 6 November 1996 see page 2, column 1, line 3-6 see page 1, column 2, line 27-38 see page 1, column 2, line 45 see page 2, column 3, line 26-32 see page 2, column 4, line 27-36 see example 11 see claims 1,2,4  --- -/-/	1-18
A		1-18

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

**° Special categories of cited documents :**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

2 March 1999

10/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Inte	onal Application No
PCT/EP	98/06454

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40080 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 19 December 1996 cited in the application see page 2, line 20-34 see page 5, line 34-35 see example 1 see claims 1,11,12 ---	1-18
A	WO 97 39050 A (MENDELL CO INC EDWARD ;BAICHWAL ANAND R (US)) 23 October 1997 see page 4, line 16-23 see page 5, line 9-14 see page 5, line 23-26 see page 21; tables 1,2 -----	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0277092	A 03-08-1988	AU 604825	B	03-01-1991	
		AU 1023788	A	21-07-1988	
		CA 1328403	A	12-04-1994	
		DE 3868077	A	12-03-1992	
		DK 13688	A	15-07-1988	
		FI 880100	A, B,	15-07-1988	
		GR 3003734	T	16-03-1993	
		IE 61821	B	30-11-1994	
		JP 2656933	B	24-09-1997	
		JP 63174922	A	19-07-1988	
		KR 9605139	B	22-04-1996	
		MX 10086	A	01-12-1993	
		NO 175564	B	25-07-1994	
		PH 25901	A	19-12-1991	
		PT 86536	B	28-02-1994	
		US 4992278	A	12-02-1991	
EP 0740934	A 06-11-1996	DE 19515972	A	07-11-1996	
		CA 2175293	A	03-11-1996	
		JP 8301789	A	19-11-1996	
WO 9640080	A 19-12-1996	US 5654005	A	05-08-1997	
		AU 6042796	A	30-12-1996	
		CA 2223014	A	19-12-1996	
		EP 0835102	A	15-04-1998	
WO 9739050	A 23-10-1997	US 5773025	A	30-06-1998	
		AU 2680597	A	07-11-1997	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06454

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/44

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>3</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 277 092 A (CIBA GEIGY AG) 3. August 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 61 - Seite 2, Zeile 6 siehe Seite 3, Zeile 34-38 siehe Seite 3, Zeile 64 - Seite 4, Zeile 18 siehe Seite 4, Zeile 38-42 siehe Beispiel 4 siehe Ansprüche 1,4 --- -/--	1-18

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. März 1999	10/03/1999
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter La Gaetana, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte	onales Aktenzeichen
PCT/EP 98/06454	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 740 934 A (BAYER AG) 6. November 1996 siehe Seite 2, Spalte 1, Zeile 3-6 siehe Seite 1, Spalte 2, Zeile 27-38 siehe Seite 1, Spalte 2, Zeile 45 siehe Seite 2, Spalte 3, Zeile 26-32 siehe Seite 2, Spalte 4, Zeile 27-36 siehe Beispiel 11 siehe Ansprüche 1,2,4 --- WO 96 40080 A (ANDRX PHARMACEUTICALS INC) 19. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 20-34 siehe Seite 5, Zeile 34-35 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 1,11,12 --- WO 97 39050 A (MENDELL CO INC EDWARD ;BAICHWAL ANAND R (US)) 23. Oktober 1997 siehe Seite 4, Zeile 16-23 siehe Seite 5, Zeile 9-14 siehe Seite 5, Zeile 23-26 siehe Seite 21; Tabellen 1,2 -----	1-18
A		1-18

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/06454

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
EP 0277092 A	03-08-1988	AU	604825 B		03-01-1991
		AU	1023788 A		21-07-1988
		CA	1328403 A		12-04-1994
		DE	3868077 A		12-03-1992
		DK	13688 A		15-07-1988
		FI	880100 A, B,		15-07-1988
		GR	3003734 T		16-03-1993
		IE	61821 B		30-11-1994
		JP	2656933 B		24-09-1997
		JP	63174922 A		19-07-1988
		KR	9605139 B		22-04-1996
		MX	10086 A		01-12-1993
		NO	175564 B		25-07-1994
		PH	25901 A		19-12-1991
		PT	86536 B		28-02-1994
		US	4992278 A		12-02-1991
EP 0740934 A	06-11-1996	DE	19515972 A		07-11-1996
		CA	2175293 A		03-11-1996
		JP	8301789 A		19-11-1996
WO 9640080 A	19-12-1996	US	5654005 A		05-08-1997
		AU	6042796 A		30-12-1996
		CA	2223014 A		19-12-1996
		EP	0835102 A		15-04-1998
WO 9739050 A	23-10-1997	US	5773025 A		30-06-1998
		AU	2680597 A		07-11-1997